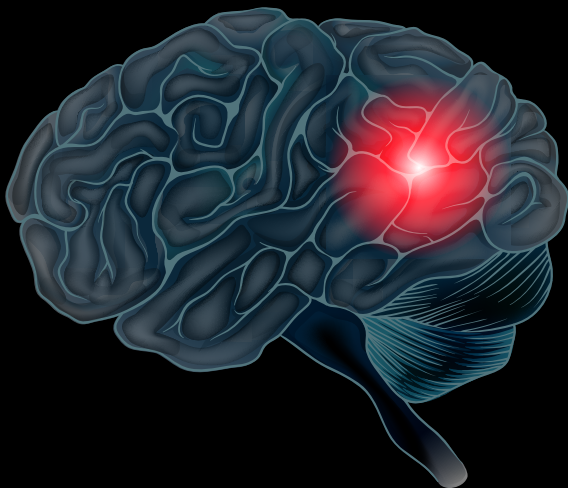


Felix Scholkmann

Shedding light on human brain activity

Biomedical signal processing of changes in
tissue oxygenation and hemodynamics
measured non-invasively using functional
near-infrared spectroscopy: new methods
and applications

Dissertation, 2014



University of
Zurich ^{UZH}

Shedding light on human brain activity

Biomedical signal processing of changes in tissue oxygenation and hemodynamics measured non-invasively using functional near- infrared spectroscopy: new methods and applications

Dissertation

zur

Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde

(Dr. sc. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Universität Zürich

von

FELIX SCHOLKMANN

aus

Deutschland

Promotionskomitee

Prof. Dr. Rolf Pfeifer (Vorsitz)

Prof. Dr. Martin Wolf (Leitung der Dissertation)

Zürich, 2014

Dedicated to my beloved wife, Rachel Scholkmann
And in memoriam to my father, Martin Scholkmann (1938-2013)

Abstract

Light can be used to measure the activity of the human brain non-invasively. This is realized by shining near-infrared light into brain tissue, measuring the diffuse reflected light at different wavelengths, and determining the concentration changes of oxy- and deoxyhemoglobin ($[O_2Hb]$, $[HHb]$) which are related to changes in tissue hemodynamics and oxygenation – and thus to brain activity. This method, termed ‘functional near-infrared spectroscopy’ (fNIRS), is increasingly employed for basic brain research, and its routine usage for medical applications in a clinical setting is imminent.

The thesis set out to address three aims: develop and apply new approaches in order to (i) improve the fNIRS signal quality; (ii) realize advanced multivariate signal-analysis in the time-frequency domain using fNIRS signals; and (iii) investigate the systemic confounders in fNIRS studies by studying the effect of changes in partial pressure of arterial CO_2 ($PaCO_2$) on fNIRS-derived changes in brain hemodynamics and oxygenation.

The first aim was tackled by developing two novel signal processing methods that detect and remove movement artifacts (MAs) from fNIRS signals, either by using only the signal characteristic of the fNIRS input signal by itself (the ‘movement artifact removal algorithm’, MARA) or by adding signals from an accelerometer (the ‘acceleration-based movement artifact reduction algorithm’, AMARA). Both algorithms were successfully validated. Another study investigated how different methods for determining $[O_2Hb]$ and $[HHb]$ are affected by MAs. A systematic analysis was performed showing that multi-distance based fNIRS methods are superior to single-distance ones with regard to their robustness to MAs. In another work, a general equation was derived (based on measured data) for modeling the light-path length in human brain tissue (i.e. the differential pathlength factor, DPF) depending on wavelength and age of the subject. The equation can be used in all fNIRS applications where the light transport through tissue is modeled based on the modified Beer-Lambert law. This will improve the signal quality by minimizing the crosstalk in the determination of $[O_2Hb]$ and $[HHb]$. In two subsequent projects, it was shown how to extract the blood volume pulse (BVP) from fNIRS signals; and a novel approach was developed (the ‘automatic multiscale-based peak detection’, AMPD) for a precise and reliable detection of the BVP peaks.

The second aim was addressed using frameworks based on the continuous wavelet transform and Stockwell transform to quantify the relationship between fNIRS signals measured simultaneously on two human brains (the ‘hyperscanning’ approach), and between fNIRS and skin conductance signals. The value of both methods in quantifying signal correlations in the time-frequency domain was successfully demonstrated.

Finally, the third aim was realized by performing and analyzing measurements of changes in cerebral hemodynamics/oxygenation and $PaCO_2$ dynamics in parallel during different types of speech tasks. It was demonstrated that even small changes in $PaCO_2$ during periods of task-evoked brain activity are reflected in characteristic changes in the fNIRS-derived signals – an observation that is of relevance for all future fNIRS studies involving speech tasks.

In conclusion, within the scope of the thesis, new fNIRS signal processing methods were developed and applied, enabling new insights into the physiological pro-

cesses influencing fNIRS-derived signals. The work presented in this thesis was published in ten peer-reviewed journal papers. Three additional papers have been submitted and are under review as of the submission date of this thesis. If the results presented in this thesis stimulate further research in this area and help other researchers in performing future fNIRS studies, this thesis has fulfilled its purpose. I am convinced that spectroscopic methods with light will play an important role in future brain research and medical applications.

Zusammenfassung

Mit Licht kann die menschliche Gehirnaktivität nicht-invasiv gemessen werden. Dafür wird nah-infrarotes Licht in das Gehirngewebe gestrahlt, das diffus reflektierte Licht bei verschiedenen Wellenlängen gemessen, und daraus dann die Konzentrationsänderungen von Oxy- und Deoxyhämoglobin ($[O_2Hb]$, $[HHb]$) berechnet. Veränderungen in $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ widerspiegeln den Gewebeblutfluss und die Oxygenierung – und damit auch die Gehirnaktivität. Diese Methode, genannt „funktionelle Nah-infrarot Spektroskopie“, wird zunehmend in der Hirnforschung eingesetzt, und ihre routinemäßige Verwendung für medizinische Anwendungen in der Klinik steht kurz bevor.

Das Anliegen dieser Dissertation war es die folgenden drei Ziele zu erreichen: Die Entwicklung und Anwendung von neuen Ansätzen um (i) die fNIRS Signalqualität zu verbessern; (ii) moderne Methoden der multivariaten Signalanalyse in der Zeit-Frequenz Domäne für fNIRS Signale zu entwickeln, implementieren und zu testen; und (iii) systemische Störgrößen in fNIRS Studien zu untersuchen indem der Einfluss von Änderungen des Kohlendioxidpartialdrucks ($PaCO_2$) auf die mit fNIRS gemessenen Änderungen in der Gehirndurchblutung und -oxygenierung analysiert wird.

Um die erste Zielvorgabe zu realisieren, wurden zwei neue Signalverarbeitungsmethoden entwickelt welche die Detektion und Entfernung von Bewegungsartefakten in fNIRS-Signalen ermöglichen. Die erste Methode (‘movement artifact removal algorithm’, MARA) verwendet dafür die Signalcharakteristiken eines einzelnen fNIRS-Signals, wohingegen die zweite Methode (‘acceleration-based movement artifact reduction algorithm’, AMARA) zusätzlich die Daten eines Beschleunigungssensors miteinbezieht. Die Validierung beider Algorithmen erbrachte, dass die Anwendung beider Methoden jeweils zu einer Verbesserung der fNIRS-Signalqualität führt. In einer weiteren Studie wurde untersucht, inwiefern unterschiedliche Berechnungsmethoden für die Signale $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ durch Bewegungsartefakte gestört werden. Eine systematische Analyse erbrachte, dass Ansätze, die mit Signalen von mehreren gleichzeitig gemessenen Lichtpfaden arbeiten, robuster gegenüber Bewegungsartefakten sind als jene, die nur das Signal eines einzelnen Lichtpfades verwenden. In einer zusätzlichen Arbeit konnte eine allgemeine Gleichung, basierend auf Messdaten, hergeleitet werden, die eine Charakteristik der Lichtausbreitung in menschlichem Gehirngewebe in Abhängigkeit von Wellenlänge und des Alters des Probanden modelliert. Die Gleichung kann zukünftig für alle fNIRS Anwendungen verwendet werden, welche die Lichtausbreitung im Gewebe basierend auf dem modifizierten Lambert-Beerschen Gesetz für die Konzentrationsänderungsberechnung verwenden. Die Anwendung der Gleichung kann die Signalqualität verbessern indem Fehler bei der Konzentrationsberechnung von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ minimiert werden. In zwei weiteren Projekten konnte

gezeigt werden, wie die Blutvolumenpulsation (BVP) in fNIRS-Signalen mit modernen Verfahren der adaptiven Signalanalyse extrahiert werden kann, und wie die Peaks im BVP-Signal mit einem neu entwickelten Ansatz (der ‘automatic multiscale-based peak detection’, AMPD) präzise und zuverlässig detektiert werden können.

Die zweite Zielvorgabe wurde realisiert indem Methoden basierend auf der kontinuierlichen Wavelet-Transformation (CWT, engl. ‘continuous wavelet transform’) und der Stockwell-Transformation (ST) verwendet wurden, um die Beziehung zu quantifizieren zwischen fNIRS Signalen, gleichzeitig gemessen an zwei Personen (der ‘Hyperscanning’ Ansatz), und zwischen fNIRS- und Hautleitfähigkeits-Signalen. Die Nützlichkeit beider Methoden für die Quantifizierung der Signalkorrelationen in der Zeit-Frequenz-Domäne konnte gezeigt werden.

Bezüglich der dritten Zielvorgabe wurden die Veränderungen in der Gehirndurchblutung- und Oxygenierung, sowie in PaCO_2 , parallel an Probanden gemessen während sie unterschiedliche Sprachaufgaben ausführten. Die Untersuchung erbrachte, dass selbst kleine PaCO_2 Veränderungen während der Durchführung der Sprachaufgaben zu charakteristischen Veränderungen in den fNIRS-Signalen führen. Eine Beobachtung die für alle zukünftigen fNIRS Studien, welche mit Sprachübungen arbeiten, von Relevanz ist.

Zusammenfassend wurden mittels dieser Dissertation zum einen neue Signalverarbeitungsmethoden entwickelt und in neuen Studien getestet, und zum anderen neue Einsichten in die physiologischen Prozesse gewonnen, die mit den Veränderungen in fNIRS-Signalen einhergehen. Die Arbeiten, die in dieser Dissertation präsentiert werden, sind in begutachteten Fachzeitschriften veröffentlicht. Wenn die Ergebnisse, die in dieser Dissertation zusammengefasst sind, weitere Forschungen auf diesem Gebiet animieren und sie für andere Forscher für die Durchführung zukünftiger fNIRS Studien nützlich sind, dann hat diese Dissertation ihren Zweck erfüllt. Meiner Überzeugung nach werden optische spektroskopische Methoden eine wichtige Rolle in der zukünftigen Hirnforschung und in medizinischen Anwendungen spielen.

Contents

Abstract	i
Zusammenfassung	ii
Abbreviations	viii
Introduction	1
1 A brief overview of the technological and biophysical principles of optical neuroimaging using functional near-infrared spectroscopy	2
1.1 Historical development	2
1.2 Optical properties of biological tissue	3
1.3 Measuring brain activity with light: technical aspects	8
1.4 Measuring brain activity with light: biophysical and physiological aspects	11
2 Challenges in fNIRS signal processing	13
3 New application possibilities of functional neuroimaging	14
4 Research topics and questions	14
5 Objectives and aims of the thesis	15
6 Structure of the thesis	15
 Part 1: New signal processing methods to improve the fNIRS signal quality	 25
Chapter 1: Detecting and removing movement artifacts from fNIRS signals	27
1 Background	27
2 Summary of own work	31
2.1 The first algorithm: MARA	31
2.2 The second algorithm: AMARA	35
2.3 Investigating the robustness of different spectroscopic calculation methods regarding movement artifacts	35
Paper 1: How to detect and reduce movement artifacts in near-infrared imaging using moving standard deviation and spline interpolation	41
Paper 2: A new fully automated method to remove movement artifacts in near-infrared spectroscopy time series using acceleration data	57
Paper 3: Measuring tissue hemodynamics and oxygenation by continuous-wave functional near-infrared spectroscopy – How robust are the different calculation methods against movement artifacts?	87

Chapter 2: Extracting the blood volume pulse from fNIRS signals	113
1 Background	113
2 Summary of own work	115
2.1 Using empirical mode decomposition for blood volume pulse extraction	115
2.2 A new approach for peak-detection	119
Paper 4: Estimating and validating the interbeat intervals of the heart using near-infrared spectroscopy on the human forehead	123
Paper 5: An efficient algorithm for automatic peak detection in noisy periodic and quasi-periodic signals	135
 Chapter 3: Improving the signal quality of fNIRS-derived changes in tissue hemodynamics and oxygenation by modeling optical properties of human brain tissue	153
1 Background	153
2 Summary of own work	156
2.1 Modeling the DPF of the frontal human head depending on wavelength and age	156
Paper 6: General equation for the differential pathlength factor of the frontal human head depending on wavelength and age	159
 Part 2: Applications of new fNIRS signal processing methods for neuroscientific research and new multimodal fNIRS studies in the field of integrative physiology	167
 Chapter 4: Advanced multivariate signal analysis in the time- frequency domain: measuring brain activity with fNIRS on two subjects simultaneously (the hyperscanning approach), and investigating the relationship between sympathetic nervous activity and cerebral hemodynamics and oxygenation	169
1 Background	169
1.1 Quantifying the relationship between signals	169
1.1.1 The time- and frequency-independent case: covariance, correlation and information-based methods	169
1.1.2 The time-dependent case: moving correlations, synchronization and phase-locking	170
1.1.3 The frequency-dependent case: coherence	171
1.1.4 The time-frequency-dependent case: cross spectrum, cross power, coherence and local relative phase	171
1.2 Causality	175
2 Summary of own work	175
2.1 Measuring brain activity with fNIRS on two subjects simultaneously (the hyperscanning approach)	175
2.2 Investigating the relationship between sympathetic nervous activity and cerebral hemodynamics and oxygenation	176
Paper 7: A new methodical approach in neuroscience: assessing inter-personal brain coupling using functional near- infrared imaging (fNIRI) hyperscanning	179
Paper 8: Between-brain connectivity during imitation measured by fNIRS	187

Paper 9: The relationship between sympathetic nervous activity and cerebral hemodynamics and oxygenation: a study using skin conductance measurement and functional near-infrared spectroscopy	201
Chapter 5: Systemic confounders in fNIRS studies: the impact of PaCO ₂ on cerebral hemodynamics and oxygenation	233
1 Background	233
1.1 The various origins of changes in tissue hemodynamics and oxygenation measured with fNIRS on the human head	233
1.1.1 Components caused by cerebral neuronal activity (SC1, SC4)	234
1.1.2 Components caused by cerebral and extracerebral systemic activity (SC2-3, SC5-6)	235
1.2 In focus: the impact of arterial CO ₂ on cerebral hemodynamics and oxygenation	237
2 Summary of own work	240
Paper 10: Changes in hemodynamics and tissue oxygenation saturation in the brain and skeletal muscle induced by speech therapy – a near-infrared spectroscopy study	247
Paper 11: End-tidal CO ₂ : An important parameter for a correct interpretation in functional brain studies using speech tasks	259
Paper 12: The effect of inner speech on arterial CO ₂ , cerebral hemodynamics and oxygenation – A functional NIRS study	271
Paper 13: Cerebral hemodynamic and oxygenation changes induced by inner and heard speech – a study combining functional near-infrared spectroscopy and capnography	281
Summary, conclusions and outlook	293
1 Realizing aim 1 (Develop and apply new approaches to improve fNIRS signal quality)	293
2 Realizing aim 2 (Develop and apply advanced multivariate signal processing in the time-frequency domain for multimodal signal analysis)	295
3 Realizing aim 3 (Investigate the systemic confounders in fNIRS studies by analyzing the effect of changes in PaCO ₂ on fNIRS-derived changes in brain hemodynamics and oxygenation)	296
Acknowledgements	299
Curriculum vitae	302
Publications and conference contributions	303
Prizes arising from this work	311